

Manipulação do pedículo arterial hepático: novas opções no tratamento dos tumores do fígado

MARCO PIRES E ALBUQUERQUE*

Resumo

O autor faz revisão das atuais condutas no tratamento dos tumores hepáticos, primitivos e metastáticos, onde as ressecções cirúrgicas não podem ser realizadas de imediato. As alternativas que têm sido descritas referem-se à manipulação do sistema arterial, que tem como finalidade aumentar o poder tumoricida da quimioterapia controlando o aporte sanguíneo nessas lesões, como terapia isquêmica.

As condutas, abordadas didaticamente, mostram os meios para sua execução, as indicações, os fatores de prognóstico, o estadiamento cirúrgico e seu acompanhamento clínico. Exemplificamos uma conduta multidisciplinar num tumor primariamente irresssecável e analisamos alguns protocolos usados. As condutas visam uma proposta para melhorar a qualidade e o tempo de sobrevivência desses pacientes, cujas lesões hepáticas são atualmente, refratárias às terapias convencionais.

Unitermos - Quimioterapia Hepática Intra Arterial, Tumores do Fígado.

Introdução

Cerca de 25% dos óbitos por câncer nos E.U.A. são ocasionados por tumores hepáticos primitivos ou metastáticos [14] que geralmente representam disseminação e fase terminal da doença. Portanto, qualquer forma de tratamento da doença hepática, pode ou não ser racional e útil para a palição dependendo dos sintomas e do comprometimento de outros órgãos. Assim, as tentativas de tratamento nesse sentido devem ser consideradas de exceção, devendo-se inicialmente realizar avaliação minuciosa do estadiamento da doença. Naqueles casos onde ela demonstra apenas comprometimento locorregional do fígado e o tumor foi considerado irresssecável, tem sido possível utilizar outras opções efetivas de tratamento que não apenas a quimioterapia sistêmica.

A partir de 1950 vários autores iniciaram estudos sobre o comportamento dos tumores hepáticos no que se refere ao seu padrão vascular de disseminação e nutrição. Os primeiros conceitos surgiram com os trabalhos de Breedis e Young em 1954 [9] quando demonstraram em estudos experimentais que os tumores malignos do fígado, sejam primitivos ou metastáticos, tem seu suprimento sanguíneo quase que exclusivamente através da artéria hepática [42]. Isto foi confirmado com técnicas de injeção-corrosão [17, 18, 19]. Em 1966, Nilsson [36] em estudos clínicos e experimentais mostrou os efeitos da interrupção do fluxo arterial hepático em fígados metastáticos, verificando que o parênquima normal sobrevive desde que o fluxo porta esteja íntegro.

Estes estudos propiciaram o desenvolvimento de terapias alternativas voltadas para a manipulação do pedículo arterial hepático. Interrupções abruptas ou intermitentes do seu fluxo, cateterismos arteriais com infusão de drogas e em combinação com ressecções cirúrgicas passaram a ser realizadas por vários autores [10, 2, 47, 33, 20], dando atualmente uma conotação multidisciplinar ao tratamento dos tumores hepáticos.

A finalidade desse trabalho mostra as indicações e os meios necessários para realização destas condutas.

Vantagens e indicações da quimioterapia locorregional

A quimioterapia hepática intra-arterial (QT i.a) tem sua base nos seguintes aspectos: 1) o aumento da concentração regional da droga; 2) diminuição da toxicidade sistêmica e 3) aumento da atividade tumoricida de algumas drogas quando administradas pela via arterial.

Estes argumentos reforçam a hipótese de que uma alta concentração medicamentosa atravessando a membrana celular tumoral é mais efetiva do que o tempo de exposição sistêmica, cujos efeitos colaterais impedem às vezes sua continuidade [24]. A ação da droga depende do tempo e concentração intra-hepática com a vantagem de maior extração, menor escape sistêmico e rápida eliminação renal. Podemos infundir altas doses com maior efeito tumoricida e menor toxicidade sistêmica, com total aproveitamento da droga [11].

* Cirurgião Chefe do Departamento de Cirurgia Oncológica do Hospital de Oncologia / Instituto Nacional de Câncer / MS
CORRESPONDÊNCIA: Rua Prof. Saldanha, 142 - Jardim Botânico - Rio de Janeiro - RJ - Brasil - Tel.: (021) 286-8126 - Fax.: (021) 286-1680

Estudos realizados com alguns citostáticos demonstram graus variados de extração hepática, específicas a cada uma. O fluoroxidine (5FUdr), por exemplo, com 95% de extração e o fluorouracil (5FU) e a doxorrubicina (ADM) com 60%, têm possibilitado menor toxicidade com dosagem alta por via arterial [15, 41, 43]. Tem sido possível também, combiná-las com maior ou menor tempo de exposição visando melhor efeito tumoricida (capítulo adiante). Nesses casos, a concentração medicamentosa é mais limítrofe por sua ação nociva ao tecido hepático normal, cuja função deve ser preservada.

Assim, a QT i.a tem sido uma alternativa válida para os tumores primitivos irressecáveis e metastáticos do aparelho digestivo, dos carcinomas mamários e carcinóides [41, 31], podendo ser indicada sempre que houver a pretensão de realizá-la por via sistêmica, cujos resultados têm sido pouco satisfatórios.

Fatores de prognóstico

Podemos classificar os seguintes aspectos determinantes do prognóstico e que podem influenciar significativamente na sobrevida: 1) tumor primitivo extra-hepático intratável. 2) anaplasia. 3) a localização anatômica e/ou grau de comprometimento das lesões no fígado.

A impossibilidade do tratamento efetivo para o tumor primitivo, invalida qualquer terapêutica paliativa para as metástases hepáticas e não traz benefício para o paciente. A lesão primitiva dá o grau da agressividade do tumor. O carcinoma pancreático, por exemplo, é mais agressivo do que o do cólon agravando o prognóstico.

O tipo histológico e o grau de diferenciação celular têm mostrado influência na sobrevida. Os indiferenciados são mais agressivos e os adenocarcinomas, apesar de resistentes, tem evolução mais lenta do que os epidermóides e indiferenciados. Quanto maior o comprometimento hepático pior o prognóstico mas não devemos considerá-lo apenas de uma forma quantitativa pois, pequenas lesões na dependência de suas localizações podem encurtar a sobrevida. Os tumores de bifurcação dos hepáticos e aqueles que invadem o tronco das supra-hepáticas ou cava

por exemplo, precipitam a morte.

É controverso o efeito sobre a sobrevida quando existe comprometimento para outros órgãos como o peritônio, linfonodo e pulmão. Os resultados têm demonstrado que esses fatores não influenciam com significância, pois os pacientes vêm o falecer principalmente em decorrência da falência hepática.

A concomitância de ascite é mais grave quando não é de origem neoplásica, sendo considerada sinal de agravamento da função hepática. Laboratorialmente apenas a fosfatase alcalina e a bromosufaleína demonstram certa significância no prognóstico [21].

Estadiamento

Ao procurarmos avaliar os graus de resposta clínica, temos no estadiamento uma questão complexa. Até o momento as tentativas têm sido apenas no aspecto quantitativo. Autores como Almerjo [1], definem como estadio 1 comprometimento menor do que 20%, estadio 2 com 20 a 70% e estadio 3 com mais de 70%. Nielsen [35] classifica em "poucas", "várias" ou "numerosas" e Wool [48] usou os termos "solitárias", "múltiplas" ou "disseminadas", demonstrando entre essas avaliações, variações significativas na sobrevida. Nos parece, entretanto, que esse tipo de classificação carece de padronização pois depende de avaliação visual de consenso, o que não é possível a cirurgias de equipes diferentes em várias partes do mundo.

Para nós, uma classificação padrão, simplificada, que pudesse ser utilizada tanto para os tumores primitivos, como para metastáticos, deveria assemelhar-se à relatada por Primack [40] durante o Simpósio Internacional de Tumores do Fígado em Kampala, Uganda 1971. Desde então nos parece ainda hoje a melhor visão e, apesar de ter sido criada apenas para os tumores primitivos, podemos considerá-la também para as metastáticos, acrescentando para isso o "fator metástase" (Tabela 1). Ahamos que essa classificação insere aspectos anatômicos e funcionais levando em consideração a presença de cirrose para definir as condições do tecido funcionante, que é um significativo fator na sobrevida.

Tabela 1 - Classificação modificada do estadiamento clínico dos tumores hepáticos (Primack e col.) [40]

FUNCIONAL	ANATÔMICO	TUMOR PRIMITIVO/METASTÁSES	CIRROSE
I - BOM (ausência clínica e laboratorial de disfunção hepática e sinais constitucionais de doença hepática)	A - UM LOBO	1) PRIMITIVO	(+) PRESENTE
II - MODERADO (moderada disfunção hepática + caquexia grave)			(-) AUSENTE
III - RUIM (hipertensão portal + sinais falência hepática + caquexia grave)	B - DOIS LOBOS	2) METASTÁTICO	(x) QUESTIONÁVEL
IV - Metástase em outros órgãos			

Crítérios de Avaliação de Resposta

Os parâmetros objetivos de mensuração, empregados para monitorização no tratamento das neoplasias hepáticas são representados por: 1) bordos anatômicos, 2) atividade tumoral e 3) função hepática. Desta forma, teremos um indicador global efetivo para acompanhar esses pacientes.

A determinação dos bordos anatômicos pode ser feita através do exame físico quando existe uma hepatomegalia mensurável, seguindo a proposição de Lokich [27]. Com o paciente em decúbito dorsal e respiração superficial, delimitamos o bordo hepático a partir do rebordo costal (RC) na linha hemiclavicular (LHC) direita, chamada de A. Na LHC esquerda, chamada de B e apêndice xifóide, chamada de C. A soma dos valores A+B+C, expressa em centímetros, será estabelecida como base pré-tratamento. Uma redução de 30% desse valor será considerada resposta clínica efetiva.

Sob o ponto de vista laboratorial temos: 1) cintilografia hepática venosa, considerando-se terapêutica responsiva quando observamos redução de cerca de 50% no diâmetro perpendicular das "lacunas" tumorais. É de grande valia principalmente quando não existe hepatomegalia. 2) tomografia computadorizada (CT), permite mensuração precisa do número e localização das lesões e 3) ultra-sonografia, tem a vantagem do baixo custo operacional e facilidade de execução, podendo ser utilizada em lesões com densidade semelhante ao parênquima normal.

A avaliação das atividades metabólicas das células tumorais é feita pela determinação de marcadores especiais como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e alfa-fetoproteína (AFP). A CEA como marcador inespecífico, secretado por vários tipos de tumores do aparelho digestivo, principalmente do intestino grosso, tem valor apenas quando elevado no período pré-tratamento, podendo ser sensível se houver regressão acompanhando a melhora clínica. A AFP é um marcador específico apenas para dois ti-

pos de câncer presente no fígado. O hepatoma, com elevação em cerca de 50 a 75% dos pacientes e os tumores de células germinativas, sendo portanto um excelente marcador quantitativo da relação tumor-hospedeiro. Lembramos que a meia-vida da AFP é aproximadamente de 5 a 7 dias, necessitando deste período para sua avaliação de resposta [32].

Em conjunto com as alterações determinadas pelo tumor, a avaliação da função hepática dá uma noção da resposta do hospedeiro ao tratamento, atuando também como fator prognóstico da sobrevida. Esses marcadores da função hepática não representam quantidade de tumor mas, a elevação, reflete o grau de necrose hepática, expressando até que ponto o fígado tem condições de suportar a terapêutica. As enzimas mais sensíveis são: a 5-Nucleotidase, a gama-glutamil-Transpeptidase (GGT) e desidrogenase láctica (LDH). A transaminase glutamyl-oxalacética (TGO) e a fosfatase alcalina (não específica) refletem indiretamente o grau de invasão tumoral do fígado. A síntese hepática expressa pelo tempo de protombina, nível de albumina, bilirrubinas e ácido úrico, reflete o processo de degradação e disfunção hepática.

É necessário ter em mente, entretanto, que as modificações nesses testes durante o curso do tratamento não necessariamente refletem um efeito antitumoral, podendo significar variações ocasionadas pela agressividade do tratamento. Por exemplo, as enzimas que sofrem elevação imediata após a quimioterapia ou ligadura da artéria hepática tendem a se normalizar após uma semana se a terapêutica estiver sendo eficaz. Quando a concentração do colesterol, albumina, cálcio e ácido úrico, diminui pode significar uma aguda interrupção de síntese. Portanto, o aumento do distúrbio bioquímico significa efeito tumoricida somente quando tendem à normalidade, associado com a melhora do "performance status". De outro modo significam crescimento tumoral associado a agressão do hepatócito pelo tratamento.

Todos estes parâmetros avaliados definem a resposta terapêutica (Tabela 2).

Tabela 2 - Definição de resposta dos tumores hepáticos (Lokich) [27]

RC (Resposta Completa)	–	Regressão completa do tumor clinicamente detectado por, no mínimo 30 dias.
RP (Resposta Parcial)	–	50% de redução, mensurável por seu diâmetro perpendicular, sem evidência de aparecimento de outras lesões e mantidas por, no mínimo 30 dias.
RM (Resposta Mínima)	–	25% a 50% de redução de lesões mensuráveis por 30 dias.
DE (Doença Estável)	–	25% de redução mensurável por no mínimo 3 meses.
PD (Progressão Doença)	–	Aumento de diâmetro tumoral e/ou aparecimento de novas lesões em vigência do tratamento.

Técnicas de Cateterização da Artéria Hepática

Os cateterismos hepáticos intra-arteriais podem ser realizados basicamente por duas técnicas: por via periférica, utilizados em centros de radiologia intervencionista, ou via laparotomia com cateterismo profundo, diretamente na artéria hepática.

Os cateterismos pelo "sistema Selding", são de menor morbidade mas de curta permanência, devendo ser realizado a cada ciclo quimioterápico. É necessário a imobilização do paciente ao leito para evitar deslocamentos de cateter bem como significativa dose de raios-X a cada procedimento [12]. Por laparotomia utilizamos os cateteres de longa duração, que classificamos em dois tipos: os sistemas fechados (cateteres valvulados, anti-refluxo - Macchi Engenharia Biomédica, SP) (Fig.1) ou os dinâmicos (bombas infusoras implantáveis) [5, 6]. Em ambos os sistemas existe a preocupação em se manter o cateter exsanguê a fim de evitar obstrução por re-

fluxo. Nossa experiência tem sido com o tipo valvulado [39]. Trata-se de um "sistema fechado", onde sua extremidade endo-vascular apresenta uma fenda lateral (válvula) que se abre sob baixa pressão de infusão, impedindo o refluxo sangüíneo quando em estado de repouso. O reservatório, do tipo totalmente implantável, apresenta uma área de punção 5 vezes maior do que as bombas infusoras, facilitando sua manipulação pelo operador. Seu peso e tamanho são bem menores e não existe necessidade de manipulação entre os ciclos, o que diminui consideravelmente o índice de contaminação.

A técnica de implantação por nós utilizada assemelha-se àquela preconizada por Francis Au [4]. Inicia-se mediante uma incisão longitudinal no andar superior do abdome e, aberta a cavidade, realizamos sua exploração minuciosa no sentido de avaliar a extensão da doença. Procedemos a secção do epiplon gastro-hepático ao nível de pedículo hepático até a trifurcação do nervo de Laterjet, expondo a porção terminal da artéria hepática primitiva (AHP). Durante

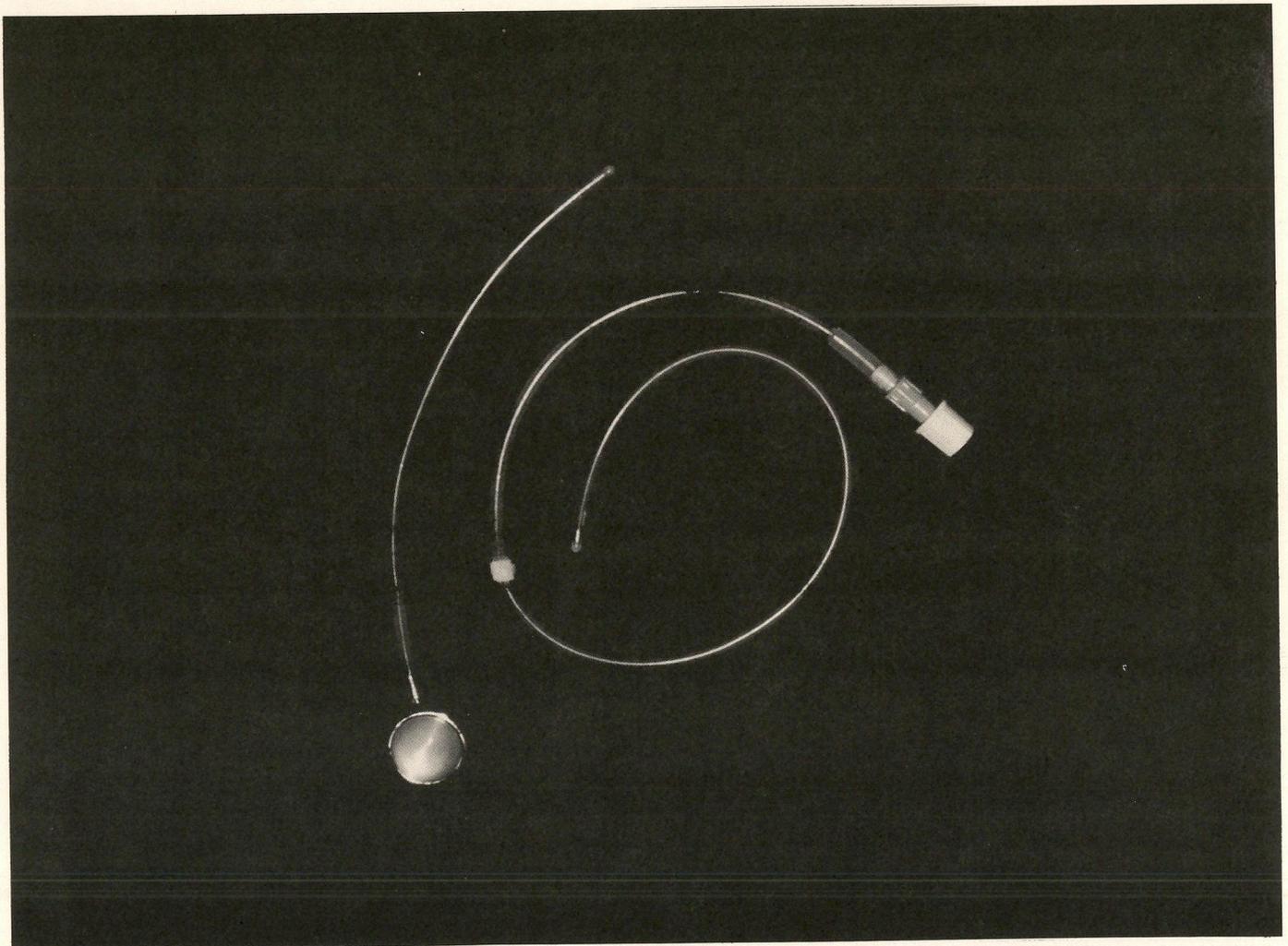


Fig. 1 - Cateteres valvulados de longa permanência. Tipo totalmente implantável e semi-implantável. O sistema valvular está na extremidade endo-venosa.

esta manobra devemos ligar a artéria pilórica e demais pequenos ramos que possam aí existir afim de evitar escape quimioterápico para a área gastro-duodenal, motivo de complicação hemorrágica por ulceração da mucosa duodenal [34]. Frequentemente, a presença de metástases ou tumores primitivos no fígado determinam linfadenomegalias na cadeia hepática que devem ser ressecados para melhor visualização da anatomia local e conseqüente exame anátomo-patológico. Rebatendo a 1ª porção duodenal para baixo, dissecamos a artéria gastro-duodenal (AGD) em quase toda sua extensão sobre a cabeça do pâncreas, liberando-a completamente com secção e ligadura de seus pequenos ramos pancreáticos até a emergência da A.H. Na porção medial, a cerca de 2cm de sua origem, procedemos sua ligadura distal e arteriotomia anterior entre reparos. Introduzimos o cateter até que o mesmo penetre na A.H. no sentido do tronco celíaco, portanto um trajeto contra-corrente sanguínea (Fig. 2). Este posicionamento tem dois aspectos importantes. Primeiro o fato de ser a ten-

dência natural devido ao ângulo de inserção aberto da AGD com a AH. Segundo porque aumentamos a distância entre sua extremidade e a bifurcação da AHP, proporcionando a difusão do quimioterápico em ambos os lobos evitando o chamado "fluxo laminar" que levaria o medicamento apenas para um dos lobos.

O posicionamento correto do cateter deve sempre ser conferido neste momento. Podemos proceder ao exame radiológico contrastado pré-operatório, infundir cerca de 2ml de fluorosceína 2% diluída em 10ml de sol. fisiológica [11] incidindo a seguir um foco de ultra-violeta sobre o fígado ou simplesmente infundir 2ml de azul de metileno, suficiente para corar o tecido hepático, simulando a difusão quimioterápica.

A fixação do cateter à AGD é feita classicamente mediante ligadura dupla com fio de algodão 2.0 sem pressão excessiva que possa determinar estrangulamento do mesmo. Um pequeno ressalto próximo à extremidade do cateter impede sua eliminação pela pressão arterial. A porção distal é transpassada por

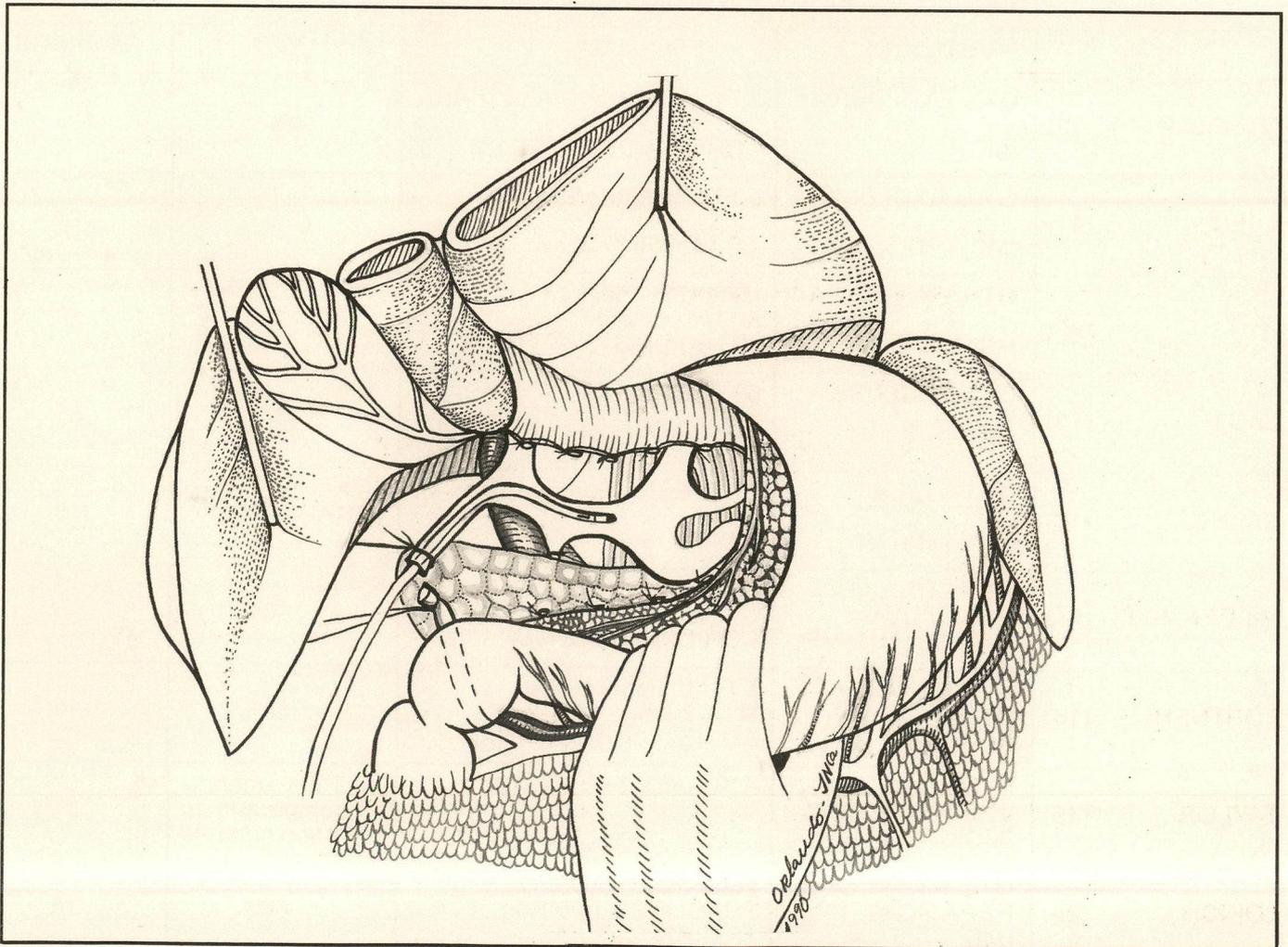


Fig. 2 - Técnica de implantação cirúrgica dos cateteres valvulados de longa permanência na artéria hepática.

contra-abertura na parede abdominal, conectada e fixada ao reservatório que se posiciona no sub-cutâneo.

A colecistectomia é aconselhável em todos os casos afim de prevenir colecistite isquêmica, química, apesar de em nossa experiência e na de Fortner [16], não observarmos tal complicação ao não realizá-la em alguns casos.

Esquemas de Tratamento Utilizados

As terapias não resseccionistas, fundamentadas na manipulação do pedículo hepático estão ainda em fase experimental mas refletem desde já uma filosofia opcional de abordagem. Para os cirurgiões o cateterismo prolongado tem se mostrado seguro e eficaz permanecendo em uso por mais de 1 ano. A questão tem sido a efetividade das drogas utilizadas sobre lesões que são ainda, resistentes a elas.

São considerados responsivos quando ocorrem

melhora da "performance status" acompanhado da redução ou estabilização dos tumores. Na Tabela 3, mostramos a experiência de alguns autores aqui citados. As metástases coloretais são avaliadas em maior número mas, recentemente, outras origens e mesmo os tumores primitivos irresseccáveis têm sido objeto de estudos apesar de ainda em pequenas séries. A seguir os tipos de protocolos que estão sendo avaliados:

Cateterismo Arterial + QT i.a

Fundamentada na intenção de manter o fluxo arterial carreando o quimioterápico diretamente para o tumor, tem ação exclusivamente medicamentosa. Utilizado por vários autores [11, 13, 3, 5, 38, 41] vem demonstrando respostas acima de 50%, inclusive naqueles pacientes onde a quimioterapia sistêmica prévia não apresentou resultados satisfatórios. Várias drogas com esquemas de infusão variáveis têm sido utilizadas, inclusive bacilos imunoestimulantes como proposto por

Tabela 3 - Protocolos e respostas de alguns dos autores citados.

	PROTOCOLO	ESQUEMA	RESPOSTA (%)	Nº CASOS
ANSFIELD (3)	QTia EXCLUSIVA (MC)	5 FU=30mg/Kg/DIA (4 DIAS) +15mg/Kg/DIA (17 DIAS)	55%	419
REED (41)	QTi a EXCLUSIVA (MC + HP + BX)	5 FU 0,3mg/Kg/DIA ATÉ TOXIDADE (TGO ≤ 50%)	73%	124
PATT (38)	QTia EXCLUSIVA (MC)	MITOC C.15mg/m ² - D ₁ 5 FU 100mg/m ² - D ₂₋₆ 30 / 30 DIAS	50%	12
CADY (13)	QTia EXCLUSIVA (MC)	5 FU 20mg/DIA ATÉ TOXIDADE	71%	55
DAKHIL (14)	DHT + QTia (CCa+Ma+MC)	DHT+BCNU 50mg/m ² 6 CICLOS	ESTABILIZAÇÃO	5
Mc DERMOTT (31)	LIGADURA AH EXCLUSIVA (MC+Cd+MM+MP)	LIGADURA EXCLUSIVA POR LAPAROTOMIA	60%	5
FORTNER (16)	LIGADURA AH + QTia (VÁRIOS)	5 FU 0,3mg/Kg/DIA MTX 2.5mg / DIA Act - D 1:0mg/SEMANAL	50%	13
TAYLOR (45)	LIGADURA AH+QT VEIA UMBELICAL (MC)	5 FU 1g/DIA x 10 DIAS	100% quando comparado ao grupo controle	07
LOKICH (26)	QTia RT HEPÁTICA (MC +	2500-3000 RADS/IO FRAÇÕES + 1g 5 FU / 10 DIAS	62%	16

MC - Metástases Coloretais; HP - Hepatoma; BX - Bexiga; CCa - Colangiocarcinoma; Ma - Carcinoma de Mama; Cd - Carcinóide; MM - Metástases de Melanoma; MP - Metástases de Pâncreas

Patt e col. [37] num protocolo do M.D. Anderson, Houston, onde a administração do *Corynebacterium parvum* por via intra-arterial teria a finalidade de concentrar anti-corpos nas células tumorais.

Atualmente as drogas que têm tido maior efetividade por via intra-arterial são a doxorubicina (ADM) e o cisplatino (CDDP). A primeira em infusão contínua de 72 horas num total de 60mg/m²/ciclo e a segunda com dose de até 120mg/m²/ciclo em infusão de 30 minutos acompanhada dos cuidados necessários para evitar a nefrotoxicidade.

Dearterilização Hepática Transitória com Albumina Macroagregada (MAA) + Qtiá (DHT + QTí.a.)

Terapia mais recente, ainda em fase de avaliação clínica, tem sua base fundamentada no bloqueio temporário da microcirculação hepática mediante administração da solução macroagregada de albumina ou amido (biodegradáveis) através da artéria hepática. Soluções com peso molecular médio de 27 micras (Sydma Equipamentos e Reagentes Médicos Ltda., Ribeirão Preto, SP) em frascos de 9x10(5) / partícula provocam redução significativa do fluxo arterial hepático. Outros autores têm usado até 9x10(5) microesferas/ml de amido em soluções de 10ml, bloqueando 80 a 100% do fluxo, o que provoca uma redução de até 90% da droga na circulação sistêmica. O bloqueio age por cerca de 30 minutos, sendo gradativamente degradada pelas amilase sérica [14].

A infusão das drogas é feita imediatamente após

o bloqueio tendo por objetivo reforçar sua ação tumoricida numa equação tempo X concentração [25]. A estagnação arterial também provoca um aumento na extração hepática da droga reduzindo seu pico inicial na circulação sistêmica, permitindo uma maior concentração com menor efeito colateral.

Previamente a cada ciclo infundimos pelo cateter 1ml de MAA com Tc 99m afim de verificar por cintilografia (gama câmara) o correto posicionamento do cateter e sua distribuição no tecido hepático, simulando a infusão do quimioterápico [22, 23]. A combinação deste procedimento com cintilografia venosa, mostrada na Fig. 3 num caso de tumor do lobo direito, se superpostas, mostram-se uma a imagem negativa da outra, comprovando que a infusão arterial atingiu diretamente a lesão e, a venosa, apenas o tecido normal. O fenômeno do shunt A-V hepato-pulmonar, também visualizado na Fig. 3 (abaixo à esquerda), significa presença de grandes lagos capilares intra-tumorais, com diâmetro superior às moléculas de MAA injetadas, demonstrando, neste caso, atividade neoplásica intensa. Esse shunt, variável a cada caso, é calculado em porcentagem pela gama-câmara e tende à redução se houver melhora clínica, podendo assim ser também um parâmetro de resposta terapêutica [8]. A literatura ainda é pobre em resultados com este protocolo mas tem sido referido com muito entusiasmo principalmente pela facilidade técnica de sua execução.

Em nossa experiência temos dado preferência a este esquema. Outras associações relacionadas na tabela 3 [14].

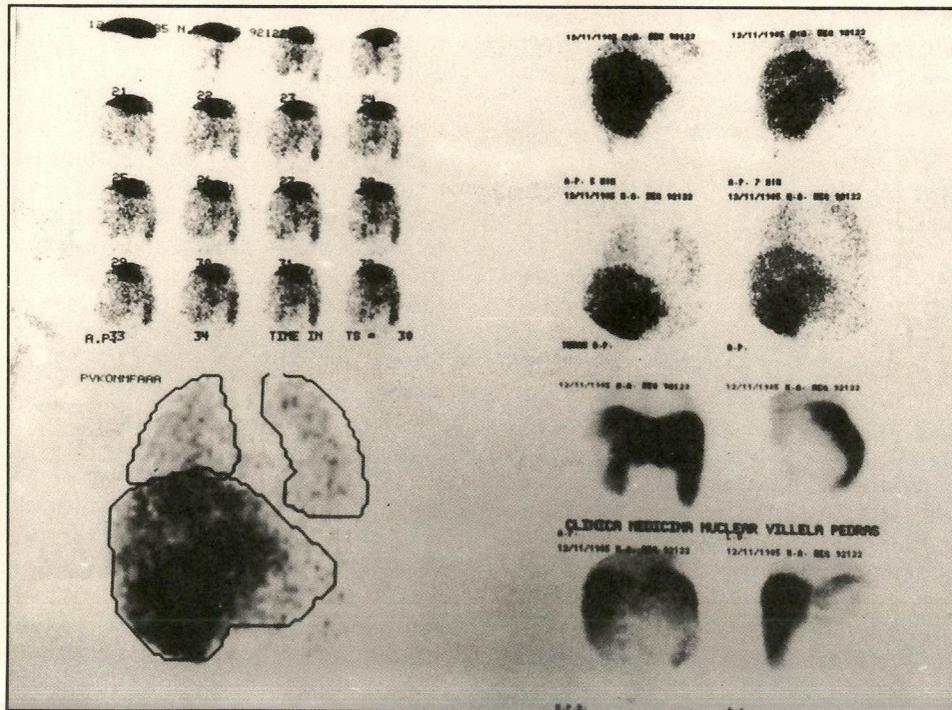


Fig. 3 - Estudo cintilográfico de um tumor do fígado. À direita por via venosa vemos a lacuna tumoral no lobo direito e, embaixo à esquerda, por via arterial (MAA + Tc 99m) vemos hiper-captação pelo tumor e o shunt hepato-pulmonar provocado pela lesão.

Ligadura Exclusiva da A.H.

Baseada na ação tumoricida por isquemia, esta modalidade em sido utilizada por alguns autores [28, 30, 31, 33, 46] naquelas lesões hepáticas extensas, podendo ser realizada tanto por ligadura cirúrgica como por embolismo radiológico. Segundo estudos de Mays [2] entretanto, a efetividade dessa técnica é temporária pois tem sido demonstrado que cerca de 10 horas após já há circulação colateral, principalmente através das artérias sub-frênica, pancreática-duodenal ou retro hepática.

Devemos considerar um período transitório de falência hepática, onde a mortalidade pode chegar a 40%, descritos principalmente pelas más condições clínicas dos pacientes. O principal fator determinante deste fato refere-se às condições viáveis do tecido hepático normal, não comprometido pelo tumor. Quando existe cirrose ou hipertensão portal o procedimento está contra-indicado.

A ligadura cirúrgica deve ser feita junto à placa hilar, em cada artéria hepática, direita e esquerda, evitando a inversão do fluxo pancreático-duodenal e poupando a vesícula biliar. Os ligamentos falciforme e coronário devem ser seccionados para dificultar a formação da circulação colateral. Para prevenção da oligúria pós-operatória é administrado manitol nos primeiros dias. A manutenção do pO₂ elevado, mesmo que por ventilação mecânica nas primeiras 24 horas, tem sido preconizada com intuito de manter a oxigenação porta [1].

Os melhores resultados são descritos para os hepatoblastomas e tumor carcinóide. Por si só, entretanto, o efeito citorredutor é temporário sendo necessário a ressecção do tumor residual ou quimioterapia adjuvante afim de se obter o aumento da sobrevida.

Associação de Outras Condutas Não Resseccionistas

Foram descritas outras técnicas como alternativas para manuseio do pedículo hepático. Fortner [16] por exemplo, realizou em 23 pacientes portadores de tumores hepáticos, a ligadura da AH associado à implantação do cateter para posterior seguimento com tratamento quimioterápico. Todos apresentavam lesões avançadas onde a possibilidade de resposta a tratamento convencional era nula. O pequeno número de casos e a variedade anatômico patológica das lesões obviamente não permitem uma conclusão adequada dos índices de resposta mas, como terapia de exceção, foi útil na qualidade de sobrevida em 50% dos casos selecionados (Tabela 3).

Taylor [45] descreve a ligadura da artéria hepática como cateterismo da veia umbelical para posterior quimioterapia. Foram selecionados apenas 7 pacientes com metástases coloretais que, comparados a outros não tratados no mesmo período, obtiveram o dobro de sobrevida e uma qualidade de vida clinicamente satisfatória.

Lokich [26] relata estudo piloto em 16 pacientes com metástases hepáticas (12 coloretais e 4 de origem desconhecida) associando quimioterapia intra-arterial e radioterapia difusa do fígado. A droga utilizada foi o 5FU em infusão contínua na dose de 1g/dia concomitante à irradiação por cerca de 10 dias num total de 2.500 a 3.000 cGy. Nenhum paciente apresentou toxicidade a ponto de ser necessário a suspensão do tratamento. Relata a ocorrência de resposta objetiva em 65% dos casos (Tabela 3).

Relato de Caso

M.G.P.A, 43 anos, feminina, branca, internou-se no Instituto Nacional de Câncer (INCa) com queixas de dor no hipocôndrio direito e emagrecimento. Na história pregressa havia relato de gastroectomia há dois anos por leiomiossarcoma gástrico. Os exames bioquímicos mostravam-se normais com exceção da fosfatase alcalina elevada. Tomografia computadorizada do abdome evidenciou múltiplas lesões metastáticas no fígado (Fig. 4). Nestas condições foi submetida a laparotomia de estadiamento com vistas à implantação de cateter valvulado de longa permanência para tratamento locorregional. Na cirurgia não foi evidenciado doença extra-hepática, optando-se pelo cateterismo exclusivo. A arteriografia pré-operatória confirmou seu correto posicionamento conforme mostra a Fig. 5. Quinze dias após recebeu ADM 20mg/m² por dia em infusão contínua durante 3 dias, obtendo alta hospitalar com instruções para realizar o 2º ciclo no 28º dia.

Quinze dias após, foi reinternada com calafrios e dor no hipocôndrio direito. O exame simples do abdome e posterior CT (Fig. 6 e 7) evidenciaram presença de abscesso intra-hepático. Procedemos à drenagem per-cutânea trans-hepática e, quando nova tomografia (Fig. 8) após 3 semanas mostrou uma resposta favorável, com regressão e coalescência das lesões, foi submetida à hepatectomia D. A evolução pós-operatória foi satisfatória permitindo a paciente ganhar cerca de 12 kg em 6 meses. O controle tomográfico nesta ocasião foi normal (Fig. 9).

Caso típico de conduta multidisciplinar numa paciente selecionada, onde o tratamento convencional não poderia ter tido o mesmo êxito.

Conclusões

Esta revisão nos permite tirar algumas conclusões com respeito à abordagem terapêutica nos tumores hepáticos considerados irresssecáveis por impossibilidade anatômica ou doença avançada. 1) A freqüente multicentricidade das lesões e a pouca efetividade das drogas por via sistêmica têm levado a condutas que buscam associação com outros procedimentos citotóxicos como a isquemia e a quimioterapia intra-arterial. 2) Os índices de resposta principalmente na qualidade de vida, com quimioterapia arterial são significativamente superiores à quimioterapia venosa, mesmo naqueles pacientes previamente submetidos

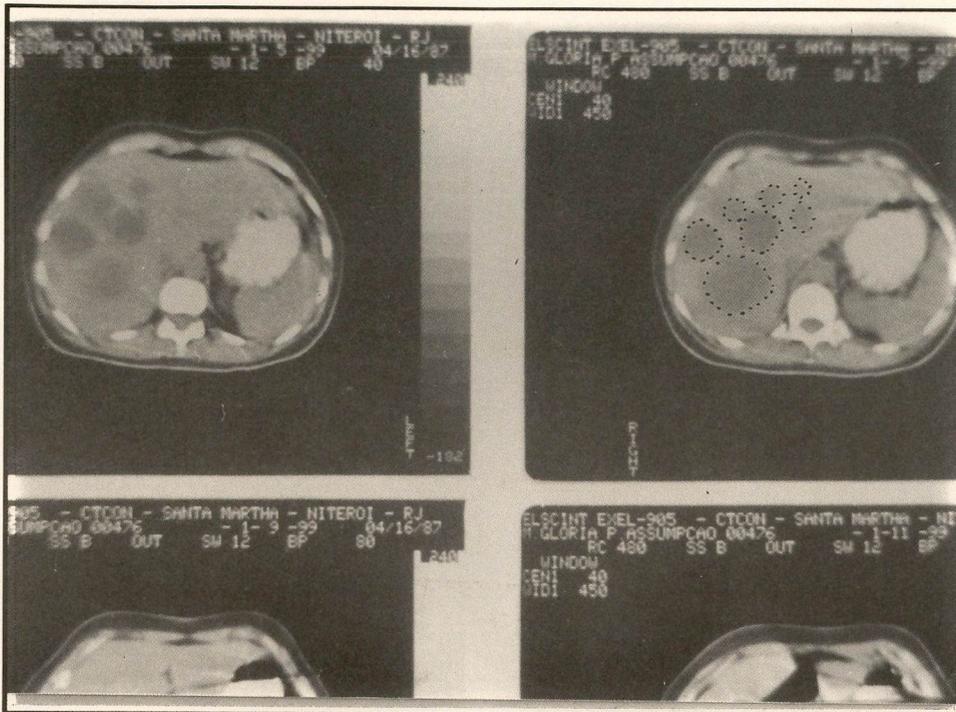


Fig. 4 - Múltiplas lesões metastáticas no lobo D e lobo médio do fígado

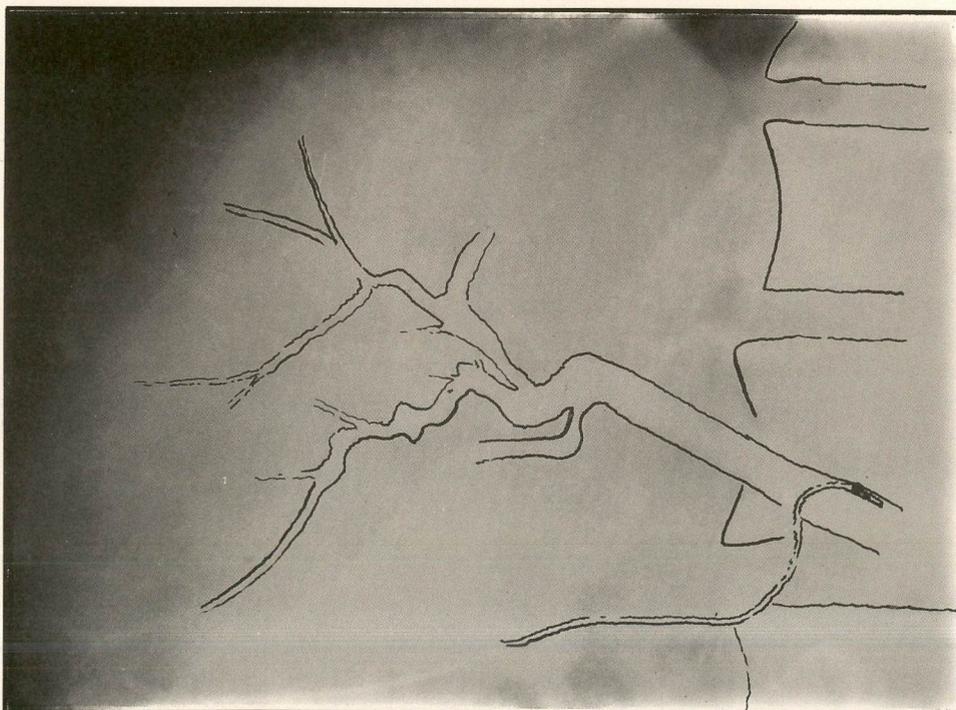


Fig. 5 - Arteriografia pré-operatória para verificar posicionamento do cateter na A.H., contra-corrente.

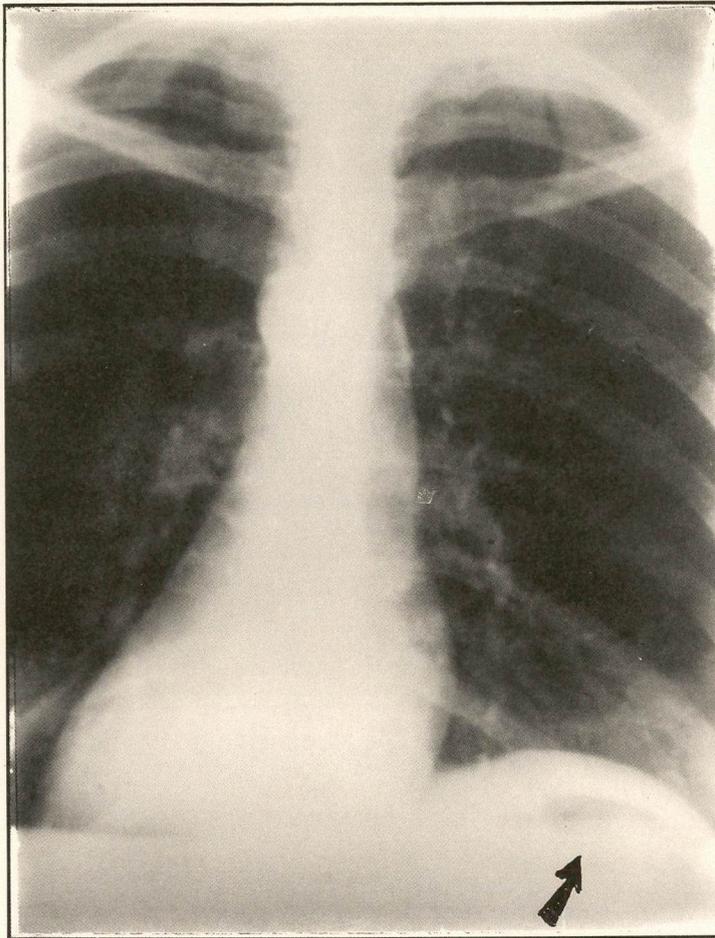


Fig. 6 - Imagem gasosa intra-hepática pós QT - i.a.

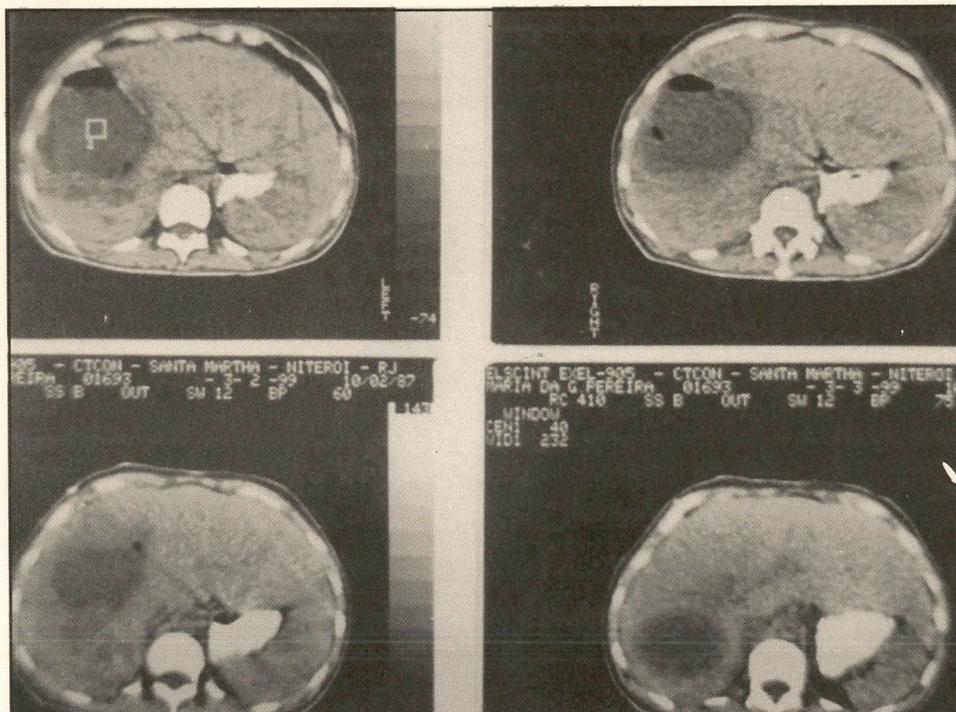


Fig. 7 - CT pós QTia evidenciando coalescência das lesões e formação do abscesso por necrose tumoral.



Fig. 8 - CT pós drenagem do abscesso intra-hepático

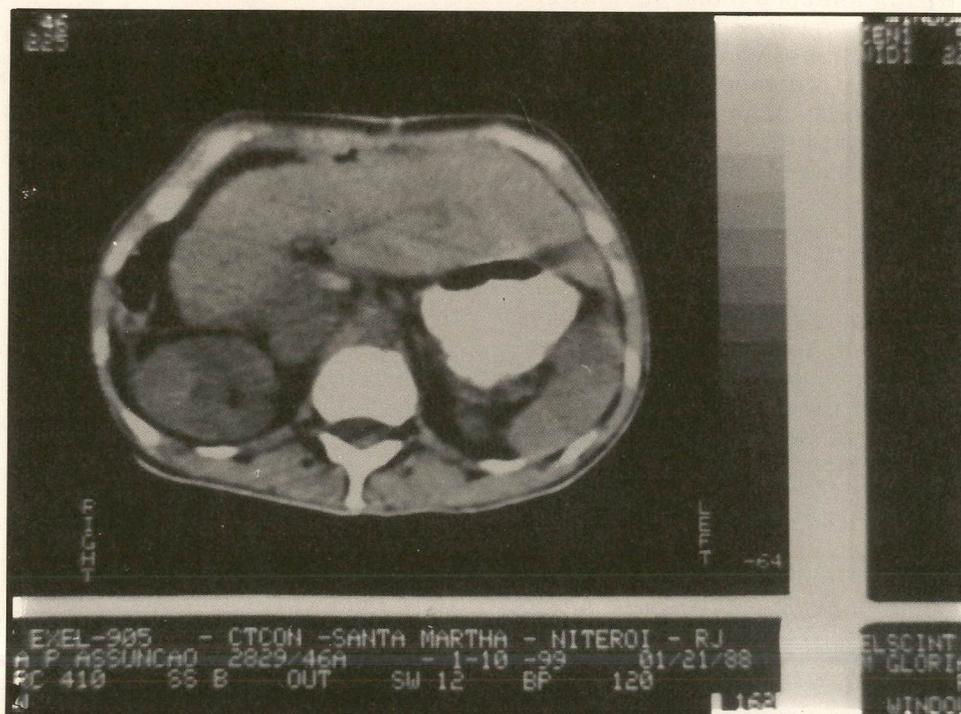


Fig. 9 - CT pós hepatectomia direita. Controle com 6 meses.

a tratamento sistêmico. Não está claro entretanto se existe vantagens com relação ao período de sobrevivência pois a média com ambas as modalidades é similar. 3) A QTia pode ter sua efetividade aumentada quando associado a fatores que bloqueiam temporariamente a microcirculação hepática, aumentando o tempo de exposição da droga no tumor. 4) A qualidade de sobrevivência, com benefício dos sintomas e efeitos colaterais reduzidos, são fatores favoráveis à QT-i.a. 5) Futuros trabalhos randomizados e prospectivos comparando a QT sistêmica com a arterial, isolada ou associada ao aumento da concentração e tempo de exposição das drogas no tumor, poderão mostrar seus resultados nessa controvérsia.

Para aferirmos as indicações é importante considerar o estadiamento, as condições clínicas, o "performance status" e a expectativa de sobrevivência desses pacientes, determinando numa criteriosa avaliação do "custo-benefício" do tratamento a ser proposto. A expectativa de poder intervir de forma multidisciplinar, associando outras condutas, como no caso aqui relatado, é viável a partir das facilidades que hoje alcançamos com as vias de acesso (uso de cateteres) ao sistema arterial hepático. O que tem sido amplamente discutido são as diferentes associações de drogas, uma vez que os quimioterápicos atualmente existentes são pouco eficazes nas lesões do aparelho digestivo.

Alguns autores [13, 41] considerando as boas respostas com a QT-i.a do fígado relatam até 59% de óbitos em decorrência de lesões extra-hepáticas, evitando a falência hepática como a causa mortis.

"... I am sure we are affecting these patients because we have patients with very poor performance status and extensive disease who then (after implant) go back to work and feel much better..." Dra. Nancy Kemeny do Memorial Sloan Kettering Cancer, New York, N.Y., durante o 22º Encontro Anual do American Society of Clinical Oncology (ASCO), 1986.

Summary

The author review updates in the treatment of primitive and metastatic hepatic lesions where the surgical resection can't be do it immediately. In these cases some options have been used by manipulating the vascular system to increase the effect of chemotherapeutic drugs and to control blood supply as a ischemic therapy.

In this issue we show: The ways for his execution, the indications, prognostic factors, staging and the toxicity control during the treatment. We report a case of multidisciplinary approach and the analysis of several protocols developed by many authors of the world medical centers in attempt to increase the quality and quantity of patient's life span.

Key words - Intra arterial hepatic chemotherapy, liver tumors.

Bibliografia

1. Almersjo O., Bengmark S., Rudenstam C.M. et al.. Evaluation of hepatic dearterialization in primary and secondary cancer of the liver. *Am. J. Surg.* 1972; 124:5-9
2. Ansfield F.J. Intrahepatic arterial infusion with 5-FU. *Cancer* 1971; 28:1147-1151.
3. Ansfield F.J., Ramirez G., Davis H.L. et al. Further clinical studies with intrahepatic arterial infusion with 5-FluoroUracil. *Cancer* 1975; 36:2413-2417.
4. Au F.C., Tyson R.R. Hepatic artery catheterization via the superior pancreaticoduodenal artery. *J. Surg. Oncol.* 1984; 26:187-188.
5. Balch C.M., Urist M.M., McGerger M.L. Continuous regional chemotherapy for metastatic colorectal cancer using a totally implantable infusion pump. *Am. J. Surg.* 1983; 145:285-290.
6. Barone R.M., Byfield J.E., et al. Intra arterial chemotherapy using an implantable infusion pump and liver irradiation for treatment of hepatic metastases. *Cancer* 1982s; 50:850-862.
7. Bengmark S., Hasfstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. *Cancer* 1989; 23:198-202.
8. Bledin A.G., Kim E.E., Harle T.S. et al. Technetium 99m-labeled macroaggregated albumin arteriography for detection of abnormally positioned arterial catheters during infusion chemotherapy. *Cancer* 1964; 53:8858-862.
9. Breedis C., Young G. Blood supply of neoplasms in the liver. *Am. J. Pathol.* 1954; 30:969-977.
10. Brennan M., Talley R.W., Drake E.H. et al. 5-FluorUracil treatment of liver metastases by continuous hepatic artery infusion via Courtyard catheter. Results and suitability for intensive post-surgical adjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 1963; 158:405-417.
11. Buchwald I.H., Grage T.B., Vassilopoulos P.P. et al. Intra-arterial infusion chemotherapy for hepatic carcinoma using a totally implantable infusion pump. *Cancer* 1980; 45:866-869.
12. Cady B. Hepatic arterial patency and complication after catheterization for infusion chemotherapy. *Ann. Surg.* 1973; 178(2) 156-161.
13. Cady B., Oberfield R.A. Regional infusion chemotherapy of hepatic metastases from carcinoma of the colon. *Am. J. Surg.* 1974; 127:220-227.
14. Dakhil S., Ensminger W., Eho K., et al. Improved regional selectivity of hepatic arterial BCNU with degradable microspheres. *Cancer* 1982; 50:631-635.
15. Ensminger W., Rosowsky A., Raso V. et al. A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-Fluoro-2 deoxyuridine and 5-FluoroUracil. *Cancer Res.* 1978; 38:3784-3792.
16. Fortner J.G., Mulcare R.J., Solis A. et al. Treatment of primary and secondary liver cancer by hepatic artery ligation and infusion chemotherapy. *Ann. Surg.* 1973; 178(2):162-172.
17. Gammill S.L., Shipkey F.H., Himmelfarb E.H. et al. Roentgenology-pathology correlative study of neovascularity. *Radiology* 1976; 126 (2):376-385.
18. Gans H. Introduction to hepatic surgery. Houston; Elsevier Publishing Co., pg 232, 1955.
19. Healey J. E. Vascular patterns in human metastatic liver tumors. *Surg. Gynecol. Obst.* 1965; 120:1187-1192.
20. Huberman M.S. Comparison of systemic chemotherapy with hepatic arterial infusion in metastatic colorectal carcinoma. *Sem. Oncol.* 1983; 10 (2): 238-248.
21. Jaffe B.M., Donegan W.L., Watson F. et al. Factors influencing survival in patient with untreated hepatic metastases. *Surg.* 1968; 127(1):1-11.
22. Kim E.E., Bledin A.G., Kavanagh J. et al. Chemotherapy of cervical carcinoma: Use of Tc 99m-MAA infusion to predict drug distribution. *Radiology* 1984; 150:677-681.
23. Kim E.E., Hayne T.P. Role of nuclear medicine in chemotherapy of malignant lesions. *Sem. Nucl. Med.* 1985; XV (1): 12-20.
24. Legha S.S., Benjamin R.S., Mackay B. et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96:133-139.

25. Lindell B., Aronsen K.F., Nosslin B. et al. Studies in pharmacokinetics and tolerance of substances temporally retained in liver by microsphere embolization. *Ann. Surg.* 1978; 187:95-99
26. Lokich J. Concomitant hepatic irradiation and intrarterial fluorinated pyrimidine therapy: Correlation of liver scan, liver function teste and plasma CEA with tumor response. *Cancer* 1981; 48:2569-2574.
27. Lokich J.J. Determination of response in treatment of hepatic neoplasia. *Sem. Oncol.* 1983M; 10 (2): 228-237.
28. Madding G.F., Kenndy P.A., Sogemeier E. Hepatic artery ligation for metastatic tumor in the liver. *Am. J. Surg.* 1970; 120:20.
29. Mays E.T., Wheeler C.S. Demonstration of collateral arterial flow after interruption of hepatic arteries in man. *N. Engl. J. Med.*, 1974; 290 (18):993-996.
30. McDermott W.V. Jr., Hensle T.W. Metastatic carcinoid to the liver treated by dearterialization. *Ann. Surg.* 1974; 180:305.
31. McDermott W.V., Paris A.L., Clouse M.E. et al. Dearterialization of the liver for metastatic cancer. *Amn. Surg.* 1978; 187 (1):38-46.
32. McIntire K.R., Waldman T.A. Moertel G.C., et al. Serum alphafetoprotein in patient with neoplasm of the gastrointestinal tract. *Cancer Res.* 1975; 35:991-996.
33. Murray-Lyon I.M., Parsons V.A., Blendis L.M. et al. Treatment of secondary hepatic tumors by ligation of hepatic artery and infusion of citotoxic drugs. *Lancet.* 1970; 2:172-175.
34. Narsette J., Ansfield F., Wirtanen G. et al. Gastric ulceration in patient receiving intrahepatic of 5-FluorUracil. *Ann. Surg.* 1977; 86 (6):734-736.
35. Nielsen J., Balsley I., Jensen H.E. Carcinoma of the colon with liver metastases. *Acta Chir. Scand.* 1971; 137:463.
36. Nilsson L.A.V. Therapeutic effect of hepatic ligation in patient with secondary liver tumors. *Rev. Surg.* 1966; 23:374.
37. Patt Y.Z., Wallace S., Hersh E.M. et al. Hepatic arterial infusion of *Corynebacterium parvum* and chemotherapy. *Surg. Gynecol. Obst.* 1978; 147:897-902.
38. Patt Y.Z., Mavligit G.M., Chuang V.P. et al. Percutaneous hepatic arterial infusion (HAI) of Mitomycin C and Fluoxuridine (FUdr): An effective treatment for metastatic colorectal carcinoma in liver. *Cancer.* 1980; 46:261-265.
39. Pires Albuquerque M., Theophilo F.J. Cateter valvulado semi-implantável para tratamento quimioterápico de longa duração: Nova opção para utilização em quimioterapia venosa e arterial. *Rev. Bras. Cancerol.* 1984; 30 (4):54-56.
40. Primack A., Vogel C.L., Kyalwazi S.K. et al. A staging system for hepatocellular carcinoma: prognostic factors in Uganda patient. *Cancer* 1975; 35:1357-1364.
41. Reed M.L., Vaitkevicius V.K., Al-Sarraf M. et al. Therapeutically of chorinc hepatic artery infusion therapy of primary and metastatic hepatic malignancies. *Cancer* 1981; 47:402-409.
42. Schreiber R., Raso V. Radioimunoassay for the detection of 5-FluoroUracil. *Cancer* 1978; 38:1889-1892.
43. Sigurdson E.R., Ridge J.A., Daly J.M. Intra-arterial infusion of Doxorubicin with degradable starch microsphere. *Arch. Surg.* 1986; 121:1277-1281
44. Swinton N.W., Samann S., Rosenthal D. Cancer of the rectum and sigmoid. *Surg. Clin. N. Am.* 1967; 47:657-662.
45. Taylor I. Citotoxic perfusion for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 1978; 65:109-114.
46. Wallace S., Gianturco C., Anderson J.H. et al. Therapeutic vascular occlusion utilizing steel coil technique: Clinical application. *Am. J. Roentgenol.* 1976; 127:381-387.
47. Watkins E., Khasei A.M., Nahra K.S. Surgical basis for arterial infusion chemotherapy of disseminated carcinoma of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1970; 130:581-605
48. Wool C.B., Gillis C.R., Blumgart L.H. A retrospective study of the natural history of patient with liver metastases from colorectal cancer. *Clin. Oncol.* 1976; 2:285-288.